



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE  
MEDICINA HUMANA

Resolución Decanal  
N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

# Segurimed

Abril - Junio del 2019  
Volumen 4 | Número 2

Centro de Investigación de  
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en  
**idimedicinausmp**

## Editorial

La presente edición de nuestro boletín enfoca tres temas importantes sobre la seguridad de los medicamentos. El primero resume, de forma cronológica, las alertas de seguridad de los diversos organismos internacionales de una clase de antihipertensivos más utilizados en el mundo, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). En el segundo y tercero, se comentan los eventos adversos pulmonares y hepáticos con el uso de nitrofurantoína y la teratogenia asociada al Misoprostol.



Dr. Frank Lizaraso Soto  
Director del Instituto de Investigación



Imagen: [www.siacardio.com](http://www.siacardio.com)

## Seguridad de los Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II [ARA II]

Los antagonistas de los receptores de la Angiotensina II [ARA II], representan a una de las cuatro [4] clases de antihipertensivos más utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, falla cardíaca e insuficiencia renal, en base a su eficacia y seguridad. Desde el 2018 diversos organismos reguladores internacionales han lanzado alertas de seguridad, con respecto a este grupo de antihipertensivos, por contaminación en el momento de su fabricación con diversos genotóxicos. La presente nota resume la cronología de los hechos, sus consecuencias y recomendaciones actuales.

### Cronología.

- Julio 2018: La FDA lanza una alerta sobre la detección de N-Nitrosodimetilamina [NDMA], detectada en el principio activo del valsartán fabricado por la empresa china Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd, el cual podría haber sido causado por cambios en el proceso de fabricación. El genotóxico NDMA está considerado como un probable carcinógeno en humanos. Sin embargo, el riesgo calculado es de 1 en 100 000 y después de más de 70 años de exposición. Inmediatamente la FDA y la EMA [European Medicines Agency], tanto en USA y Europa, respectivamente, procedieron al retiro de lotes contaminados, de igual manera procedieron otros países. En el Perú, Digemid [Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas] lanzó una alerta nacional y se retiraron 104 lotes de 33 productos probablemente contaminados.
- Octubre 2018: La FDA anuncia el retiro voluntario de lotes de Irbersartán de la compañía Aurobindo Pharma [Sciengen Pharmaceuticals INC, USA] debido a la presencia de una impureza denominada N-nitrosodiethylamine [NDEA]. La NDEA clasificada como potencialmente carcinogénica también ha sido detectada en alimentos, como contaminante del aire y en procesos industriales. En noviembre de 2018, la compañía americana Sandoz, retira lotes de sus productos que asocia Losartán con hidroclorotiazida; dicha compañía indica que el Losartán proviene de Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd. En diciembre del 2018, la compañía americana Mylan, retira lotes de sus productos que contenían Valsartán por las mismas razones. En el Perú, según Digemid no se ha detectado hasta el momento Losartán, Irbersartán o Valsartán con el contaminante NDEA.
- Febrero 2019: La FDA anuncia el retiro voluntario de lotes de losartán comercializado por la compañía americana Camber Pharmaceuticals, Inc. por haberse encontrado trazas de N-Nitroso N-Methyl 4-amino butyric acid [NMBA], otro potencial carcinogénico. La compañía Camber P informó que el producto fue fabricado por Hetero Labs Limited, Unit - I [API manufacturer], en la India. En el Perú, según Digemid, no se ha detectado hasta el momento Losartán con el contaminante NMBA.

### Consecuencias y recomendaciones actuales de los ARA II.

Según las agencias internacionales y nacionales de regulación sobre seguridad de los medicamentos, actualmente los ARA II pueden ser prescritos de acuerdo a las guías de práctica clínica, como se hacía previamente a las alertas descritas. Los lotes contaminados han sido retirados, por consiguiente, los problemas de seguridad han sido superados.

### Lecturas recomendadas:

- FDA provides update on its ongoing investigation into ARB drug products; reports on finding of a new nitrosamine impurity in certain lots of losartan and product recall. Marzo 1 del 2019. [Citado 28-3-2019]. Recuperado a partir de: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm632425.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm632425.htm)
- FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker [ARB] Recalls [Valsartan, Losartan, and Irbersartan]. Update: 04/29/2019. [Citado 8-5-2019]. Recuperado a partir de: [www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan](http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan)

# Eventos adversos pulmonares y hepáticos con el uso de nitrofurantoína

El uso de nitrofurantoína en adultos mayores ha sido controvertido. Las prescripciones de nitrofurantoína han aumentado dramáticamente desde que los cambios en las pautas de Infectious Disease Society of América (IDSA) la recomendaron como tratamiento de primera elección para la cistitis aguda no complicada y la pielonefritis en 2011.



Imagen: [www.arbd.com](http://www.arbd.com)

Estas pautas se limitaron a las mujeres premenopáusicas. Aunque el informe señaló que las infecciones del tracto urinario (ITU) en mujeres posmenopáusicas sin anomalías urológicas o que tienen diabetes bien controlada podrían considerarse como una ITU no complicada, el comité señaló, específicamente, que estos pacientes estaban fuera del alcance de las pautas de la IDSA. Para las mujeres premenopáusicas, la IDSA concluyó que la nitrofurantoína era la opción recomendada debido a la resistencia mínima y la menor propensión al desarrollo de organismos resistentes a los medicamentos y la efectividad de este, que es comparable a los tres (3) días de trimetoprim-sulfametoxazol.

La nitrofurantoína sigue siendo catalogada como un medicamento potencialmente inapropiado para adultos mayores, según los criterios de la American Geriatrics Society. En 2002, el panel de expertos describió un "potencial para insuficiencia renal y alternativas más seguras disponibles" y se le asignó una calificación de severidad "alta". En una actualización de 2012, la razón para incluirla en la lista consideraba el potencial de toxicidad pulmonar y falta de eficacia en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $<60$  ml/min debido a una concentración inadecuada del fármaco en la orina. Sin embargo, se ha cuestionado la evidencia de falta de eficacia en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min y la última actualización de 2015 recomienda evitarla cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 ml/min.

Dos de las reacciones adversas más graves asociadas con la nitrofurantoína son la pulmonar y la hepática. Al respecto, recientemente, Claussen et al. publicaron un estudio que tuvo como objetivo determinar la frecuencia de eventos adversos pulmonares y hepáticos graves en personas de 65 años o más a las que se les prescribe nitrofurantoína. Se trató de una revisión retrospectiva de registros médicos electrónicos de prescripciones de nitrofurantoína y eventos adversos asociados. Los participantes fueron pacientes hospitalizados y ambulatorios de 65 años o más a quienes se recetó nitrofurantoína entre el 2010 y el 2014. A 3400 pacientes de al menos 65 años de edad se les prescribió nitrofurantoína durante el período de estudio. De estos, 641 se identificaron como posiblemente con uno de los cinco síntomas específicos/complicaciones de la enfermedad (pulmonar y hepática) asociados con la nitrofurantoína. Después de una revisión detallada, se consideró que el 89% no tenía ninguna reacción adversa; el 7% tenía un efecto secundario menor o alergia; y el 3,9% cumplió con los criterios de sospecha de eventos adversos inducidos por nitrofurantoína. De estos últimos, cinco pacientes fueron considerados altamente sospechosos de toxicidad por nitrofurantoína; cuatro de los cinco fueron identificados con toxicidad pulmonar y uno con hepatotoxicidad. Cuatro de cada cinco utilizaron nitrofurantoína de forma crónica. En conclusión, los efectos secundarios graves parecieron ser poco frecuentes, pero el uso crónico parece exponer un mayor riesgo.

Asimismo, Ahmed et al. recientemente realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que utilizó datos de registros de salud vinculados de 795 484 pacientes en Inglaterra, que tenían una edad  $\geq 65$  años entre 2010 y 2016; estos ingresaron a la cohorte si presentaban una ITU y tenían una medición de creatinina en los 24 meses previos a la presentación. Encontraron que los pacientes mayores con insuficiencia renal que acuden a la atención primaria con una ITU tienen un mayor riesgo de hospitalización y muerte. La prescripción de nitrofurantoína no se asoció con un mayor riesgo de resultados adversos en aquellos con una GFR  $<60$  ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup> y podría utilizarse más ampliamente en esta población.

## Lecturas recomendadas:

- Claussen K, et al. How Common Are Pulmonary and Hepatic Adverse Effects in Older Adults Prescribed Nitrofurantoin? J Am Geriatr Soc. junio de 2017;65(6):1316-20.
- Ahmed H, et al. Risk of adverse outcomes following urinary tract infection in older people with renal impairment: Retrospective cohort study using linked health record data. PLoS Med. septiembre de 2018;15(9):e1002652.

## Medidas para prevenir malformaciones fetales con el uso de misoprostol (indicación gastrointestinal)

Tras la evaluación publicada recientemente en el 2018 por la autoridad española de medicamentos sobre la información de seguridad de misoprostol en indicación gastrointestinal, autoridades regulatorias europeas decidieron contraindicar este medicamento en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos.



Imagen: [www.diariomedico.com](http://www.diariomedico.com)

Se notificó un riesgo aproximadamente tres [3] veces mayor de malformaciones en los embarazos expuestos a Misoprostol durante el primer trimestre, comparado con una incidencia del grupo de control del 2%. La exposición prenatal a este fármaco se ha relacionado con el síndrome de Moebius [parálisis facial congénita que conduce a hipomimia, dificultades de succión y deglución y movimientos oculares, con o sin malformaciones en las extremidades]; el síndrome de bridas amnióticas [deformidades/amputaciones de las extremidades, especialmente pie zambo, alquira o ausencia de la mano, oligodactilia, paladar hendido, entre otros] y anomalías del sistema nervioso central [anomalías cerebrales y craneales como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, defectos del tubo neural].

Por lo expuesto, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo de teratogenicidad antes del tratamiento con Misoprostol (indicación gastrointestinal). El tratamiento no se debe iniciar hasta que se excluya el embarazo y las pacientes hayan recibido información completa sobre la importancia de una anticoncepción adecuada durante el procedimiento. Si se sospecha un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y si la paciente deseara continuar tras la exposición a misoprostol en el útero, se realizará un estrecho seguimiento ecográfico del embarazo, prestando especial atención a las extremidades y la cabeza.

A partir de un estudio en relación con el efecto de la exposición a misoprostol al inicio del embarazo y en vista de los datos de seguridad sobre la combinación diclofenaco/misoprostol que han sido presentados por el laboratorio titular, se ha considerado necesario actualizar la información del producto para incluir el riesgo de teratogenicidad. Asimismo, se ha considerado importante reflejar los posibles riesgos asociados a la exposición a diclofenaco en mujeres embarazadas en consonancia con lo previamente establecido para el ácido acetilsalicílico y los Aines.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar negativamente al embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. Datos de estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos del 1% hasta, el 1,5%, aproximadamente. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar [con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar] y a alteración renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidramnios. Por su parte, pueden exponer tanto a la madre como al recién nacido a posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que se puede producir, incluso, a dosis muy bajas y a inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.

### Lecturas recomendadas:

- Vauzelle C, et al. Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow-up study. *Reprod Toxicol*. abril de 2013;36:98-103.
- Auffret M, et al. Misoprostol exposure during the first trimester of pregnancy: Is the malformation risk varying depending on the indication? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. diciembre de 2016; 207:188-92.